



TITLE:

時差環境下における視交叉上核分子神経シグナルに関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

鈴木, 暢

CITATION:

鈴木, 暢. 時差環境下における視交叉上核分子神経シグナルに関する研究. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18925>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により全文は2022-03-01に公開; 許諾条件により要約は2016-03-22に公開; 許諾条件により要旨は2015-03-31に公開

京都大学	博士（薬科学）	氏名	鈴木 暢
論文題目	時差環境下における視交叉上核分子神経シグナルに関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>覚醒・活動・睡眠といった生活リズムは、社会生活や個人の健康の基盤である。ところが、経済のグローバル化に伴い、交替制勤務や夜間労働に従事するシフトワーカーが増加している。彼らは、夜に活動して昼に眠るなど自然の昼夜の明暗とは異なったサイクルで生活する。さらに、そのサイクルは一定の規則性が無いことが多い。そのため、血圧や代謝、ホルモン分泌等の24時間のリズムを司る概日時計システムは破綻の危機に陥っている。事実、シフトワーカーは、体内時計と生活リズムの乖離のため、時差症候群と呼ばれる全身倦怠感・内臓機能失調やガンや高血圧といった生活習慣病を高頻度で発症する。さらに、労働効率の低下やヒューマンエラーによる労働災害が社会問題となっている。従って、シフトワーカーの時差問題の予防や治療に多大な関心が集まっているが、時差の分子機構は不明であった。そこで申請者は、概日リズムの中核である視交叉上核（suprachiasmatic nucleus: SCN）を標的とし、時差の分子神経機構の解明を行った（第一章）。また、時差には明期前進と暗期前進の2通りの方法があるが、両時差環境下における行動変動やSCNでの遺伝子発現の相違を検討した（第二章）。</p> <p>第一章：V1a^{-/-} V1b^{-/-}マウスは時差後の新しい明暗環境に素早く再同調する。</p> <p>網羅的探索によりSCNでリズムックに高発現する分子を同定し、それらのノックアウトマウスの時差環境下での行動を測定したところ、arginine vasopressin (AVP)の受容体であるV1aおよびV1bを時差の候補分子として見出した。AVP細胞はV1aとV1b受容体も発現し、SCN内でAVP細胞間の局所神経回路を形成するが、その生理機能は不明であった。そこで、V1aおよびV1bをダブルノックアウトしたマウス（V1a^{-/-} V1b^{-/-}マウス）を作製し、明暗周期の位相を8時間前進させ（jet-lag）、行動リズムの再同調過程を計測した。Jet-lag後、野生型マウスの行動開始時刻は、新しい暗期の開始時刻に合うように徐々に前進し、約10日かけて新明暗周期に再同調した。一方、V1a^{-/-} V1b^{-/-}マウスは、jet-lag後すぐに新明暗環境に再同調した。また、明暗周期の位相を8時間後退させた場合でも、V1a^{-/-} V1b^{-/-}マウスは、野生型マウスとは異なり瞬時に再同調した。ところが、通常の明暗環境下や恒暗環境下では、V1a^{-/-} V1b^{-/-}マウスの時計遺伝子発現や光パルスに対する応答性、概日行動リズムの周期などは全て正常であった。すなわち、V1a^{-/-} V1b^{-/-}マウスは、正常な概日時計機能を有していながらも、時差環境下では瞬時に再同調するという極めてユニークな性質を持つマウスである。</p>			

概日リズム振動は、時計遺伝子による転写・翻訳のフィードバックループ機構によって形成される。そこで、時差環境下のSCNにおける時計遺伝子発現の再同調過程を測定したところ、野生型マウスのSCNではjet-lag後8日目に再同調したのに対し、*V1a^{-/-}V1b^{-/-}*マウスのSCNではjet-lag後3日目と早く再同調した。*V1a^{-/-}V1b^{-/-}*マウスにおけるこのような時計遺伝子振動の素早い再同調は、肝臓や腎臓といった末梢臓器においても見出された。また、jet-lag後の体温のリズムも、*V1a^{-/-}V1b^{-/-}*マウスにおいて早く再同調した。

続いて、SCNにおけるAVP-V1a/V1b局所神経回路の細胞－細胞間結合における機能を検討した。時計遺伝子*Per1*のプロモーターでLuciferase (Luc) を発現する*Per1-luc*レポーターマウスから作製したSCNスライスを用いて、数百に及ぶSCN細胞の概日振動をリアルタイムで測定したところ、時空間的に制御され秩序だったSCN細胞の概日振動は、野生型マウスのSCNでは外界からのリズム攪乱因子の下でも維持された一方で、*V1a^{-/-}V1b^{-/-}*マウスのSCNでは保持されなかった。この結果から、野生型マウスのSCNでは、AVP-V1a/V1b回路による強固な細胞間結合により、時差環境という強い外乱条件であっても元来のリズムを保持するため、位相変異後の再同調が容易には行なわれないと考えられる。この推論は、V1aとV1bそれぞれのアンタゴニストの混合物を野生型マウスのSCNに持続的に投与すると、時差が濃度依存的に短縮することでも支持される。以上の結果より、SCNバソプレシン神経系は、時差形成の主体である事が想定される。

第二章：明期前進と暗期前進の2通りの時差による行動位相変動の相違。

明暗周期を位相前進させるには、jet-lag前の暗期の途中から新明暗環境の明期を開始する方法と、jet-lag前の明期の途中から新明暗環境の暗期を開始する方法の2通りがある。前者の方法では、jet-lag直後に行動開始時刻の後退が見られたが、後者では観察されなかった。これまでの研究により、暗期の光パルス刺激による行動位相の変動量とSCNにおける時計遺伝子*Per1*や最初期遺伝子*cFos*の誘導量に相関があることが知られていた。そこで、2通りのjet-lagの直後に、SCNで誘導された*Per1*および*cFos*の発現量を測定したが、時差の方法に関わらず、どちらも同程度に誘導されることがわかった。したがって、これら2つとは異なる因子が、jet-lag後の行動位相の変動量を規定しているものと考えられる。

以上より、SCNにおけるV1aとV1bの神経結合が時差を制御することや、時差を起こす時間によりその後の行動変動に違いが生じることが明らかとなった。本研究の成果より、時差症候群や交替制勤務者の病態に対する創薬が期待される。

(論文審査の結果の要旨)

自然界では夜明け、日の暮れに伴う明暗の変化は、正確に24時間周期である。通常時、体内における時間発信装置である生体リズムシステムは、この外界の明暗リズムに完全に同調して体内リズムを刻んでいる。しかし、様々な時間帯を飛び越える海外旅行時には、急な明暗リズムの位相変位に、生体リズムシステムは同調できず時差が生じる。今回、申請者は、時差の神経生理機構とそれを裏打ちする分子機構を初めて明らかにした。具体的には、遺伝子改変マウスを用い、時差の分子機構の中枢を担っているのがバソプレッシンおよびそのV1a 受容体とV1b 受容体であることを解明した。さらに、バソプレッシンV1a 受容体およびV1b 受容体の拮抗薬が時差解消に有効であることを明らかにした。時差は、近年急増するシフトワークによる生活習慣病の病因としても注目されており、今後の展開が大いに期待される。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成27年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 平成 27 年 3 月 31 日以降